

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002 年 11 月 7 日 (07.11.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/088058 A1

(51) 国際特許分類: C07C 29/40, 33/46

西渋川二丁目 3 番 1 号 石原産業株式会社 中央研究所内 Shiga (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/03554

(22) 国際出願日: 2002 年 4 月 9 日 (09.04.2002)

(74) 代理人: 泉名 謙治, 外 (SENMYO, Kenji et al.); 〒101-0042 東京都千代田区神田東松下町 3 8 番地 鳥本鋼業ビル Tokyo (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2001-124291 2001 年 4 月 23 日 (23.04.2001) JP

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 石原産業株式会社 (ISHIHARA SANGYO KAISHA, LTD.) [JP/JP]; 〒550-0002 大阪府大阪市西区江戸堀一丁目 3 番 1 5 号 Osaka (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

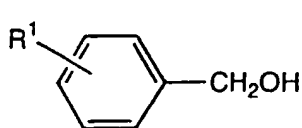
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小柳 徹 (KOY-ANAGI, Toru) [JP/JP]; 〒525-0025 滋賀県草津市西渋川二丁目 3 番 1 号 石原産業株式会社 中央研究所内 Shiga (JP). 安東 孝芳 (ANDO, Takayoshi) [JP/JP]; 〒525-0025 滋賀県草津市西渋川二丁目 3 番 1 号 石原産業株式会社 中央研究所内 Shiga (JP). 磯貝 章彦 (ISOGAI, Akihiko) [JP/JP]; 〒525-0025 滋賀県草津市

添付公開書類:
— 国際調査報告書

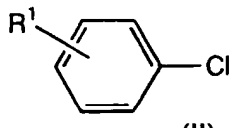
2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF BENZYL ALCOHOLS

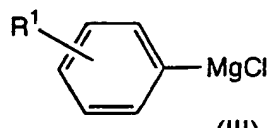
(54) 発明の名称: ベンジルアルコール類の製造方法



(I)



(II)



(III)

(57) Abstract: A process for the preparation of benzyl alcohols represented by the general formula (I): (I) (wherein R¹ is fluorinated and/or chlorinated alkyl), characterized by reacting an aryl chloride represented by the general formula (II): (II) with magnesium in the presence of a lower haloalkane to prepare a Grignard reagent represented by the general formula (III): (III) and then reacting this Grignard reagent with formaldehyde and/or a polymer thereof.

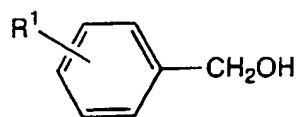
[続葉有]

WO 02/088058 A1

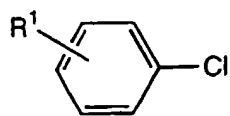


(57) 要約:

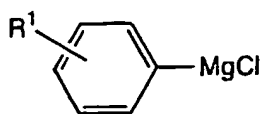
式 (I) ;



(式中、R¹はフッ素原子及び／又は塩素原子で置換されたアルキルである) で表されるベンジルアルコール類の製造方法であって、式 (II) ;



(式中、R¹は前述の通りである) で表される塩化アリールとマグネシウムを低級ハロアルカンの存在下で反応させて生成させた式 (III) ;



(式中、R¹は前述の通りである) で表されるグリニャール試薬を、ホルムアルデヒド及び／又はその重合体と反応させることを特徴とする方法。

明 細 書

ベンジルアルコール類の製造方法

「技術分野」

本発明は、ベンジルアルコール類を製造する方法に関する。ハロアルキル基がベンゼン環に置換したベンジルアルコール類は、農薬又は医薬の中間体として有用な化合物である。

「背景技術」

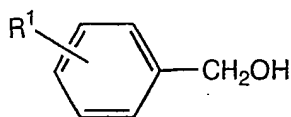
ベンジルアルコール類の製造方法としては種々の方法が知られている。例えば、米国特許第4118561号公報には、4-(トリフルオロメチル)安息香酸に、還元剤である水素化アルミニウムリチウムを作用させて、相当するベンジルアルコールを製造する方法が記載されているが、水素化アルミニウムリチウムのような発火の危険性がある薬品を工業的規模で使用するのは安全面で問題がある。また特開2001-2601号公報には、ハロアルキル基が置換した臭化アリールに、パラジウム触媒及びギ酸ナトリウムの存在下で一酸化炭素を反応させて、相当するベンジルアルコールを製造する方法が記載されているが、この方法は高価な臭化アリールを使用することや、パラジウム触媒を回収する必要がある点が工業的には問題となる。また特開平11-158095号公報には、グリニャール試薬とパラホルムアルデヒドをアルカリの存在下で反応させてアルコール類を製造する方法が記載され、グリニャール試薬の製造方法としてハロゲンが置換した α -ブロモスチレンと金属マグネシウムとを反応させる方法が記載されているが、高価な α -ブロモスチレンを用いる点が工業的には問題となる。

「発明の開示」

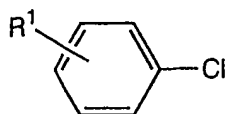
本発明が解決しようとする課題は、従来の方法では工業的規模での製造が困難であるか、或いは高価な原料を使用せざるを得なかったベンジルアルコール類を

、安価な原料を使用して、安全かつ効率的に製造することである。

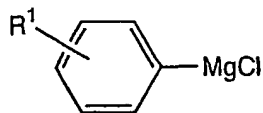
本発明は、式 (I) ；



(式中、R¹はフッ素原子及び／又は塩素原子で置換されたアルキルである) で表されるベンジルアルコール類の製造方法であって、式 (II) ；



(式中、R¹は前述の通りである) で表される塩化アリールとマグネシウムを低級ハロアルカンの存在下で反応させて生成させた式 (III) ；



(式中、R¹は前述の通りである) で表されるグリニャール試薬を、ホルムアルデヒド及び／又はその重合体と反応させることを特徴とする方法に関する。

R¹に含まれるフッ素原子及び／又は塩素原子で置換されたアルキルとしては、炭素数が1～6のものが挙げられ、具体的には、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{ClCF}_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$ などが挙げられる。なかでもフッ素原子で置換されたアルキルが望ましく、フッ素原子で置換された炭素数1～3のアルキルがより望ましい。

式 (II) の塩化アリールとマグネシウムを低級ハロアルカンの存在下で反応させて式 (III) のグリニャール試薬を生成させる反応は、塩化アリールのように反応性の低いハロゲン化物からグリニャール試薬を生成させる際に、低級ハロアルカンとマグネシウムとを反応させることによりマグネシウムの反応性を向上させ、所望のグリニャール試薬を生成させる反応である。この反応における塩化アリール、マグネシウム及び低級ハロアルカンの添加順序は、一括添加であっても、任意の添加順序、例えばマグネシウムと低級ハロアルカンの一部とを予め反応させておき、そこへ残りの低級ハロアルカン (先に添加したものと同種でも、異種でもよい) と塩化アリールとを同時に又は別々に添加する方法や、塩化アリー

ルとマグネシウムの混合溶液に低級ハロアルカンを徐々に滴下する方法などであってもよい。またこのグリニャール試薬を生成させる反応は、必要に応じて、窒素、ヘリウム、アルゴンのような不活性ガスの雰囲気下で行ってもよい。

上記反応において、マグネシウムの反応性をより一層向上させる為に、必要に応じてマグネシウムに一定の処理を行うことができる。具体的には、窒素、ヘリウム、アルゴンのような不活性ガスの雰囲気下、マグネシウムを加熱しながら水分を除去しつつ、粉碎して表面積を大きくする処理を行うことができる。マグネシウムの反応性を向上させることで、式 (I) のベンジルアルコール類の収率を向上させることができる。

上記反応において使用される低級ハロアルカンとしては、塩素原子、臭素原子又は沃素原子で置換された炭素数 1～6 のアルカンが挙げられる。具体的には、プロモエタン、1, 2-ジプロモエタン、ヨードエタン、1-クロロプロパン、2-クロロプロパン、1-プロモプロパン、2-プロモプロパン、1, 2-ジクロロプロパン、1, 2-ジプロモプロパンなどが挙げられる。なかでも塩素原子又は臭素原子で置換された炭素数 1～6 のアルカンが望ましく、塩素原子又は臭素原子で置換された炭素数 1～3 のアルカンがより望ましい。また、低級ハロアルカンは、1 種単独で用いても、2 種以上を併用してもよく、2 種以上を併用した場合にコスト面や収率面で望ましい傾向を示すことがある。例えば、塩素原子で置換されたアルカンと臭素原子で置換されたアルカンとの併用、或は塩素原子で置換されたアルカンと沃素原子で置換されたアルカンとの併用などが挙げられるが、なかでも塩素原子で置換されたアルカンと臭素原子で置換されたアルカンとの併用が望ましい。

上記反応によって得られる式 (III) のグリニャール試薬を、ホルムアルデヒド及び／又はその重合体と反応させることにより、式 (I) のベンジルアルコール類を製造することができる。ここでいうホルムアルデヒド及び／又はその重合体とは、パラホルムアルデヒドとしての重合体そのもの、パラホルムアルデヒドを 200℃ 付近で熱分解すること等により得られる単量体並びにそれらの併用を示す。この反応においては、予めパラホルムアルデヒドを乾燥して水分を除去して

おくことが式 (I) のベンジルアルコール類の収率向上の為に望ましい。またこの反応は、必要に応じ窒素、ヘリウム、アルゴンのような不活性ガスの雰囲気下で行ってもよい。

式 (III) のグリニャール試薬と、ホルムアルデヒド及び／又はその重合体との反応において、必要に応じてアルカリを存在させることができる。アルカリとしては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕-7-ウンデセンのような第三級アミン類；ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、カリウム第三級ブチラートのようなアルカリ金属のアルコラートなどが挙げられる。この反応においては、アルカリを存在させることが、式 (I) のベンジルアルコール類の収率向上の為に有効である。

本発明のベンジルアルコール類の製造方法は、前述したように、式 (III) のグリニャール試薬を経由するものであるが、操作手順としては、式 (II) で表される塩化アリールとマグネシウムを低級ハロアルカンの存在下で反応させ、次いで生成した反応混合物にホルムアルデヒド及び／又はその重合体と、必要に応じてアルカリを加えて反応させる方法であり、この方法は、必要に応じ前述したような不活性ガスの雰囲気下で行ってもよい。

本発明において、式 (II) の塩化アリール、マグネシウム、低級ハロアルカン、ホルムアルデヒド、その重合体、必要に応じて使用するアルカリ各々の使用量は、化合物の種類、反応条件の相違などによって異なり、一概に規定できないが、通常式 (II) の塩化アリール1モルに対して、以下の割合である。マグネシウム、ホルムアルデヒド（重合体の場合はホルムアルデヒド換算）が各々1. 0～5. 0モル、望ましくは1. 5～3. 0モル、更に望ましくは1. 6～2. 4モル、特に望ましくは1. 8～2. 2モルの割合であり、低級ハロアルカンが0. 5～4. 0モル、望ましくは0. 8～2. 0モル、更に望ましくは0. 8～1. 2モル、特に望ましくは0. 9～1. 1モルの割合であり、アルカリを使用する場合のその使用量は、0. 001～1. 0モル、望ましくは0. 005～0. 5モルの割合である。

本発明においては、通常、溶媒の存在下に行われるが、溶媒としては反応に悪影響を与えないものであればいずれのものでもよく、例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン、*n*-プロピルエーテル、*n*-ブチルエーテルのようなエーテル類が挙げられるが、なかでもテトラヒドロフランが望ましい。

本発明における反応温度及び反応時間は、式 (II) の塩化アリール、マグネシウム、低級ハロアルカン、ホルムアルデヒド又はその重合体、必要に応じて使用するアルカリ、溶媒各々の種類、使用形態、添加順序、使用量などによって異なり、一概に規定出来ないが、グリニャール試薬を生成させる前半の反応における反応温度は通常 0～150℃、望ましくは 0～100℃、更に望ましくは 20～70℃であり、反応時間は 1～12 時間、望ましくは 1.5～8 時間、更に望ましくは 2～6 時間である。また、ベンジルアルコール類を生成させる後半の反応における反応温度は通常 0～150℃、望ましくは 0～100℃、更に望ましくは 20～70℃であり、反応時間は 0.5～24 時間、望ましくは 0.5～12 時間、更に望ましくは 1～6 時間である。

本発明における種々の構成要素は、前述した複数の例示や条件の中から適宜選択し、且つ、相互に組み合わせることができる。すなわち式 (II) の塩化アリール、マグネシウム、低級ハロアルカン、ホルムアルデヒド又はその重合体、必要に応じて使用するアルカリ、溶媒各々の種類、使用形態、添加順序及び使用量；反応温度；反応時間は、前述した通常範囲の例示や条件と、望ましい範囲の例示や条件の中から適宜選択し、且つ、相互に組み合わせることができる。

反応終了後、反応物に加水分解を行うことにより、目的物である式 (I) の化合物が得られるが、その後必要に応じて蒸留やカラムクロマトグラフなどの精製法を施すこともできる。

本発明によって得られるベンジルアルコール類は、農薬又は医薬の中間体として有用であるが、例えば特開平5-279312号公報に記載されているヒドラゾン系化合物を最終的に製造する為に使用されるベンジルシアニドを製造する際の原料化合物として使用できる。具体的には、ベンジルアルコール類を通常のハロゲン化剤と反応させてハロゲン化ベンジルを生じさせた後、シアニ化物と反応させるこ

とにより、前記ベンジルシアニドを製造することができる。

実施例 1

容量1リットルの四つ口フラスコ中で、窒素ガス雰囲気下、マグネシウム22.3 g (0.92mol) を100℃に加熱しながら、攪拌子で1時間かけて細かく粉碎した。そこへテトラヒドロフラン300mlとプロモエタン1g (0.041mol) とを一度に加え、1時間30分還流させた。その後4-クロロベンゾトリフルオライド83.68g (0.46 mol) を滴下し、そこへプロモエタン49g (0.45mol) をテトラヒドロフラン50ml に溶かした溶液を還流下に1時間30分かけて滴下した。滴下終了後更に還流を30分間続けた後、反応溶液を30℃迄冷却した。この溶液に、予め乾燥させたパラホルムアルデヒド27.56g (0.92mol) を反応温度が30℃以上に上昇しないよう徐々に加えた後、40℃で1時間攪拌し、更に1時間還流させた。得られた溶液を冷却し、氷水に注入した後、濃塩酸を加えてpH 2 とし、エーテル抽出を行った。有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣を減圧蒸留して、沸点95～100℃/11mmHgの4-トリフルオロメチルベンジルアルコール43.7gを得た。

実施例 2

容量1リットルの四つ口フラスコ中で、窒素ガス雰囲気下、マグネシウム22.3 g (0.92mol) を100℃に加熱しながら、攪拌子で1時間かけて細かく粉碎した。そこへテトラヒドロフラン300mlとプロモエタン1g (0.041mol) とを一度に加え、1時間30分還流させた。その後4-クロロベンゾトリフルオライド83.68g (0.46 mol) を滴下し、そこへプロモエタン49g (0.45mol) をテトラヒドロフラン50ml に溶かした溶液を還流下に1時間30分かけて滴下した。滴下終了後更に還流を30分間続けた後、反応溶液を30℃迄冷却した。この溶液に、予め乾燥させたパラホルムアルデヒド30.31g (1.01mol) を200℃で熱分解して生成させたホルムアルデヒドガスを、反応温度が30℃以上に上昇しないよう1時間かけて吹き込んだ後、室温で1時間攪拌した。得られた溶液を氷水に注入した後、濃塩酸を加えてpH 2 とし、エーテル抽出を行った。有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣を減圧蒸留して、沸点95～100℃/11mmHgの4-トリ

フルオロメチルベンジルアルコール20.1gを得た。

実施例 3

容量1リットルの四つ口フラスコの中で、窒素ガス雰囲気下、テトラヒドロフラン300mlとマグネシウム13.46 g (0.55mol)を40℃に加熱し、2-ブロモプロパン1 g (0.0081mol)を加え15分間攪拌した後、4-クロロベンゾトリフルオライド50 g (0.28mol)を一度に加えた。そこへ2-ブロモプロパン34.06 g (0.28mol)をテトラヒドロフラン50mlに溶かした溶液を還流下に2時間30分かけて滴下した。滴下終了後更に還流を15分間続けた後、反応溶液を50℃迄冷却した。この溶液にトリエチルアミン0.28 g (0.0028mol)を一度に加え、パラホルムアルデヒド16.63 g (0.55mol)を1時間かけて加えた後、30分間還流させた。得られた溶液を冷却し、濃塩酸60mlを冷水300mlに溶かした溶液を加え攪拌を続けた。その後有機層を分液し溶媒を留去した。残渣に水500mlと10%硫酸水溶液2mlを加え共沸蒸留を行い、塩化メチレンで抽出した。有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去して、粗4-トリフルオロメチルベンジルアルコール30.4 gを得た。

実施例 4

容量1リットルの四つ口フラスコの中で、窒素ガス雰囲気下、テトラヒドロフラン300mlとマグネシウム13.46 g (0.55mol)を40℃に加熱し、2-ブロモプロパン1 g (0.0081mol)を加え15分間攪拌した後、4-クロロベンゾトリフルオライド50 g (0.28mol)を一度に加えた。そこへ2-クロロプロパン21.75 g (0.28mol)をテトラヒドロフラン50mlに溶かした溶液を還流下に2時間かけて滴下した。滴下終了後更に還流を15分間続けた後、反応溶液を50℃迄冷却した。この溶液にトリエチルアミン0.28 g (0.0028mol)を一度に加え、パラホルムアルデヒド16.63 g (0.55mol)を1時間かけて加えた後、30分間還流させた。得られた溶液を冷却し、濃塩酸60mlを冷水300mlに溶かした溶液を加え攪拌を続けた。その後有機層を分液し溶媒を留去した。残渣に水500mlと10%硫酸水溶液2mlを加え共沸蒸留を行い、塩化メチレンで抽出した。有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去して、粗4-トリフルオロメチルベンジルアルコール37.04 gを得た。

実施例 5

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C29/40, 33/46

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C29/40, 33/46

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), CASREACT (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2001-72630 A(三菱化学株式会社), 2001.03.21, 【0015】 - 【0020】 (ファミリーなし)	1 - 5
Y	JP 11-158095 A(三菱化学株式会社), 1999.06.15, 特許請求の範囲, 【0012】 (ファミリーなし)	1 - 5
Y	JP 2001-2601 A(バイエル・アクチエンゲゼルシャフト), 2001.01.09, 特許請求の範囲, 実施例 & EP 1059280 A2 & DE 19926621 A1	1 - 5

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18.06.02

国際調査報告の発送日

02.07.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

松本 直子



4H

9546

電話番号 03-3581-1101 内線 3443